

**New mannopyranoside-based peptidomimetic compounds, useful for treatment or diagnosis of e.g. intestinal, autoimmune or tumor diseases, are selective alpha4, beta7-integrin antagonists**

**Patent number:** DE10259844

**Publication date:** 2004-07-01

**Inventor:**

**Applicant:** WILEX AG (DE)

**Classification:**

**- international:** A61K31/7028; C07H15/04; A61K31/7028; C07H15/00;  
(IPC1-7): C07H15/04; A61K31/7028

**- european:** A61K31/7028; C07H15/04

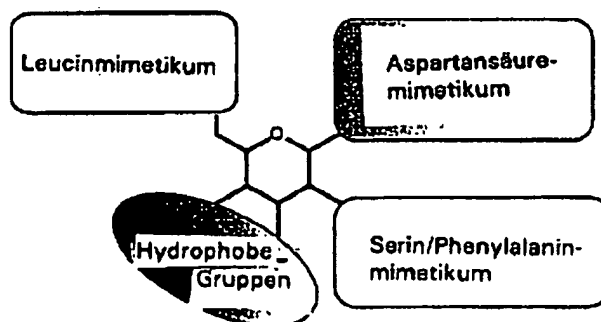
**Application number:** DE20021059844 20021219

**Priority number(s):** DE20021059844 20021219

[Report a data error here](#)

**Abstract of DE10259844**

Mannopyranoside-based peptidomimetic compounds (I) are new. Mannopyranoside-based peptidomimetic compounds of formula (I) are new. X = O or CHR<sup>15</sup>; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R<sup>15</sup> = 1-30C organic group optionally containing heteroatoms (specifically O, S and/or N) and optionally substituted (specifically by one or more of NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, COOH, C(O)OR<sub>6</sub> and/or C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>); R<sub>6</sub>-R<sub>8</sub> = H or 1-10C organic group; Z = linking group with a chain length of two atoms, specifically CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH or CH<sub>2</sub>S). An Independent claim is also included for the preparation of (I) using a biological system.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 59 844 A1 2004.07.01

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 59 844.4  
(22) Anmeldetag: 19.12.2002  
(43) Offenlegungstag: 01.07.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07H 15/04  
A61K 31/7028

(71) Anmelder:  
Willex AG, 81675 München, DE

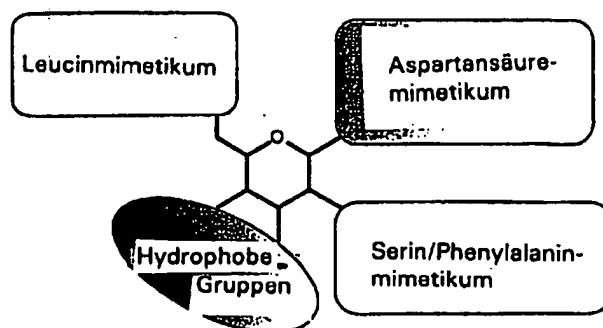
(72) Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

(74) Vertreter:  
Weickmann & Weickmann, 81679 München

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Neue Pyranosidderivate als selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin Antagonisten

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue, wirksame und selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin Antagonisten, die die Zelladhäsion an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (MAdCAM-1) hemmen. Die neuen Integrin-Antagonisten können als therapeutische Wirkstoffe zur Prävention und Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die mit einer Störung der durch  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin vermittelten Zelladhäsion an MAdCAM-1 assoziiert sind.



## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue, wirksame und selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin Antagonisten, die die Zelladhäsion an das mukosale Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1(MAdCAM-1) hemmen. Die neuen Integrin-Antagonisten können als therapeutische Wirkstoffe zur Prävention und Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die mit einer Störung der durch  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin vermittelten Zelladhäsion an MAdCAM-1 assoziiert sind.

[0002] Integrine sind heterodimere Transmembrannglykoproteine, die aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit bestehen. Sie sind an Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen beteiligt (Hynes, Cell 69 (1992), 11–25). Gegenwärtig sind 15 unterschiedliche  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten bekannt, aus denen nach heutigem Kenntnisstand mindestens 23 unterschiedliche Integrinrezeptoren gebildet werden können (Eble, Integrin-Ligand Interaction, Springer-Verlag Heidelberg (1997) 1–40). Die Familie der Integrine zeigt erhebliche Unterschiede in ihren biologischen Funktionen und Ligandenspezifitäten.

[0003] Die Gruppe der  $\alpha_4$ -Integrine wird aus  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und  $\alpha_4\beta_1$ -Integrin gebildet. Beide Rezeptoren werden auf den meisten Typen von Leukocyten exprimiert und vermitteln als Leukocytenrezeptoren sowohl Zell-Zell- als Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Die wichtigsten endogenen Liganden für  $\alpha_4$ -Integrine sind das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1(VCAM-1) und Fibronectin (Fn) (Hemler, Annu. Rev. Immunol. 8 (1990), 365–400; Postigo et al., J. Immunol. 151 (1993), 2471–2483) sowie MAdCAM-1, das unter physiologischen Bedingungen ausschließlich an  $\alpha_4\beta_7$ -Integrine bindet (Berlin et al., Cell 74 (1993), 185–195; Kilger und Holzmann, J. Mol. Med. 73 (1995), 347–354).

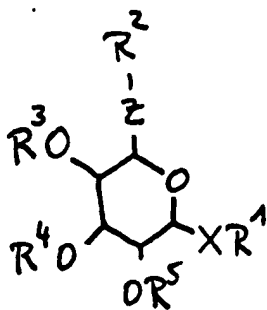
[0004] MAdCAM-1 (auch als LPAM-1 und  $\alpha_4\beta_7$  bezeichnet) gehört wie VCAM-1 zur Immunglobulinsuperfamilie (IgSF) und besitzt drei Immunglobulin (Ig) Domänen. Eine kohlenhydratreiche mucinartige Domäne ist zwischen der zweiten und dritten Ig-Domäne inseriert. Die Bindung von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrinen an MAdCAM-1 wird hauptsächlich durch die erste N-terminale Ig-Domäne vermittelt, es sind jedoch auch Sequenzen aus der zweiten Ig-Domäne beteiligt. Durch Peptidpitop-Kartierung und ortsspezifische Mutagenese bei MAdCAM-1 konnte das Leu-Asp-Thr-Motiv aus der N-terminalen Ig-Domäne als notwendig für die Bindung an  $\alpha_4\beta_7$ -Integrine identifiziert werden (Shroff et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 (1996), 2495–2500; Briskin et al., J. Immunol. 156 (1996), 719–726; Viney et al., J. Immunol. 157 (1996), 2488–2497).

[0005] MAdCAM-1 ist der wichtigste Gegenrezeptor für  $\alpha_4\beta_7$ -Integrine auf mukosalen Endothelzellen (Strauch et al., Int. Immunol. 6 (1994), 236–275). Die organspezifische Adhäsion normaler Lymphocyten und Lymphomzellen an endotheliale Venulen von mesenterischen Lymphknoten und Peyer's-Flecken wird durch  $\alpha_4\beta_7$ -Integrine vermittelt (Holzmann et al., Cell 56 (1989), 37–46; Holzmann und Weissmann, EMBO 8 (1989), 1735–1741; Hu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992), 8254–8288). Im Maus-Modell konnte gezeigt werden, dass  $\beta_7$ -Integrin und/oder MAdCAM-1 spezifische Antikörper die Rekrutierung von Lymphocyten im entzündeten Darmgewebe blockieren und signifikant den Verlauf von entzündlichen Darmerkrankungen lindern (Picarella et al., J. Immunol. 158 (1997), 2099–20106). Weiterhin können Antikörper gegen  $\beta_7$ -Integrine Mäuse vor der Ausbildung von Insulin-abhängigem Diabetes schützen (Yang et al., Diabetes 46 (1997), 1542–1574).

[0006] Peptidische Integrin-Inhibitoren sind bekannt. US-A-6,037,324 offenbart Dipeptide als Inhibitoren von Integrin-MAdCAM-1-Wechselwirkungen. WO97/25351 offenbart peptidische Substanzen mit an den N- und C-Terminus gebundenen Gruppen als Mimotope des konservierten Aminosäuremotivs LDTSL von MAdCAM-1. WO98/06248 beschreibt humanisierte Immunglobuline mit hoher Spezifität für Integrine, welche eine Antigen bindende Region von nichthumanem Ursprung und mindestens einen Teil eines Immunglobulins von humanem Ursprung aufweisen. US-A-5,510,332 offenbart Peptide mit einer Länge von 4–13 Aminosäuren umfassend die LDV-Domäne des CS1-Peptids, welche die Bindung von  $\alpha_4\beta_1$ -Integrinen an VCAM-1 oder Fibronectin hemmen. US-A-6,087,330 offenbart zyklische Peptide mit 5–13 Aminosäuren abgeleitet vom CS1-Peptid, welche die Bindung von  $\alpha_4\beta_1$ -Integrinen an VCAM-1, Fibronectin oder Invasin selektiv hemmen. WO 02/06650 offenbart zyklische Hexapeptide als Peptidomimetika des konservierten Aminosäuremotivs LDTSL mit inhibitorischer Wirkung auf die Rezeptor-Integrin- $\alpha_4\beta_7$ -Wechselwirkung. Inhibitoren der Bindung von  $\alpha_4\beta_1$ -Integrin an seine Rezeptoren, z.B. VCAM-1, werden auch in US-A-6,096,773 offenbart. Ein Verfahren zur Identifizierung von  $\alpha_4\beta_7$ -Antagonisten wird in WO00/30681 beschrieben.

[0007] Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand darin, neue nicht-peptidische Antagonisten von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrinen bereitzustellen, die insbesondere eine hohe Selektivität für MAdCAM-1 besitzen. Diese Aufgabe wird durch Bereitstellung neuer Peptidomimetika auf Mannopyranosidbasis gelöst.

[0008] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten mit der Formel (I)



worin X O oder CHR<sup>15</sup>, insbesondere O bedeutet, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>15</sup> jeweils unabhängig einen organischen Rest mit 1 bis 30 C-Atomen darstellen, welcher gegebenenfalls Heteroatome, insbesondere ausgewählt aus O, S oder/und N, enthalten kann oder/und substituiert sein kann, insbesondere mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, COOH, COOR<sup>6</sup> oder/und CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, worin R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig H oder einen organischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeuten, und Z eine Verknüpfungsgruppe mit einer Kettenlänge von zwei Atomen, insbesondere ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S- oder -CH<sub>2</sub>-NH darstellt.

[0009] Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe und selektive inhibitorische Wirkung auf die Wechselwirkung von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin mit seinem Rezeptor, insbesondere MAdCAM-1 zeigen.

[0010] Basierend auf einem D-Mannosegerüst bzw. dem analogen C-Glukosid davon, insbesondere einem  $\beta$ -D-Mannosegerüst, werden erfindungsgemäß selektive Antagonisten für  $\alpha_4\beta_7$ -Integrine, insbesondere für die  $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-1-Wechselwirkung bereitgestellt.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich dadurch aus, dass sie selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten sind. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei vielen bekannten Integrin-Antagonisten um Moleküle, die mit  $\alpha_4$  Wechselwirken und somit nicht für  $\alpha_4\beta_7$  spezifisch sind sondern gleichzeitig Antagonisten auch für  $\alpha_4\beta_1$  darstellen. Solche Moleküle, die Antagonisten für  $\alpha_4$ -Integrine sind, sind aber aufgrund der unerwünschten Wechselwirkung mit  $\alpha_4\beta_1$ -Integrinen für viele Anwendungen ungeeignet. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten, was bedeutet, dass die Wirkung betreffend  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin mindestens das Doppelte, mehr bevorzugt das Dreifache, noch mehr bevorzugt das Fünffache und insbesondere das Zehnfache der Wirkung auf  $\alpha_4\beta_1$ -Integrine beträgt.

[0012] In den Verbindungen der Formel (I) bedeuten die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bevorzugt einen organischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen, insbesondere 1 bis 10 C-Atomen. Bei den Resten R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> handelt es sich bevorzugt um hydrophobe Reste, insbesondere aromatische Reste, um die Hydrophobizität der erfindungsgemäßen Peptidomimetika zu erhöhen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bilden die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen sein Ringsystem, wodurch die Flexibilität des Mannosegerüsts eingeschränkt wird. Auf diese Weise wird die Konformation, in denen die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> präsentiert werden, fixiert. Bei den Resten R<sup>1</sup> handelt es sich insbesondere um einen Asp-Rest (CH<sub>2</sub>OOH) oder um ein Mimetikum für den Asp-Rest. Der Rest R<sup>2</sup> ist besonders bevorzugt ein von Leu abgeleiteter Rest (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), welcher für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen von besonderer Bedeutung ist. Als Rest R<sup>5</sup> wird bevorzugt ein von Serin (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) oder von Phenylalanin (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) abgeleiteter Rest eingesetzt.

[0013] Z bedeutet bevorzugt -CH<sub>2</sub>-O- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, insbesondere -CH<sub>2</sub>-O-.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen besonders bevorzugt in der  $\beta$ -anomeren Konformation vor. In SAR-Studien (Structure Activity Relationship; Struktur-Wirkungs-Beziehung) konnte festgestellt werden, dass erfindungsgemäße Peptidomimetika mit  $\beta$ -Orientierung des anomeren Zentrums besondere Aktivität aufweisen. Es zeigte sich, dass die Ursache für die Affinität und Selektivität gegenüber der  $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-1-Wechselwirkung eine hydrophobe Tasche ist, die durch den Rest an Position R<sup>2</sup> und den Rest an Position R<sup>5</sup> zusammen mit der konformationellen Versteifung des Mannosegerüsts, insbesondere durch Zyklisierung an den Positionen R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> ausgebildet wird.

[0015] Im Gegensatz zu bekannten Integrinantagonisten des Standes der Technik handelt es sich bei den erfindungsgemäßen selektiven  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten um nicht peptidische Verbindungen. Ein wesentlicher damit verknüpfter Vorteil ist eine erhöhte Stabilität und orale Bioverfügbarkeit. Die erfindungsgemäße Klasse von Peptidomimetika überwindet damit die Nachteile peptidischer Verbindungen in Bezug auf ihre Anwendung als Arzneimittel.

[0016] Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen mit der Formel (I) worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig einen organischen Rest mit 1 bis 30 C-Atomen darstellen, welcher gegebenenfalls Heteroatome, insbesondere ausgewählt aus O, S oder/und N, enthalten kann oder/und substituiert sein kann, insbesondere mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, COOH, COOR<sup>6</sup> oder/und CONR<sup>7</sup>RS, worin R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig N oder einen organischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeuten und Z eine Bindung oder eine Verknüpfungsgruppe ausgewählt aus CH<sub>2</sub>, O, NH oder S darstellt.

[0017] Solche Verbindungen können insbesondere als selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Verbindung Carboxymethyl-2-O-benzyl-3,4-O-[1',2'-dimethoxycyclohexan-1',2'-diyl]-6-O-isobutyl- $\beta$ -D-mannopyranosid.

[0018] Weiterhin betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoff mindestens ein Pyranosid wie zuvor definiert, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch üblichen Träger-, Hilfs- oder Verdünnungsmitteln enthält. Insbesondere werden die erfindungsgemäßen Pyranoside zur Herstellung von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Inhibitoren verwendet, die sich auch zur Diagnose, Prävention oder/und Bekämpfung von mit  $\alpha_4\beta_7$ -Integrinen assoziierten Krankheiten, z.B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, aber auch Autoimmunerkrankungen, insbesondere Asthma, Typ-I Diabetes und rheumatoider Arthritis, Transplantations-Abstoßungsreaktionen, sowie Allergien, wie z.B. Nahrungsmittelallergien eignen (Kilger, G., Holzmann, J., J. Mol. Med. 1995, 73, 347 ff.). Weitere Anwendungsgebiete stellen strahlungs- und strahlentherapiebedingte Magen-Darm-Trakt-Schädigungen dar. Zusätzlich sind Tumore mit  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Beteiligung wie z.B. metastatisches Melanom (Sanders et al., Cancer Invest. 16: 329-44, 1998), Non Hodgkin Lymphom, lymphoblastisches T-Zell Lymphom sowie MALT-Lymphome besonders bevorzugte Anwendungsgebiete der erfindungsgemäßen Verbindungen. Besonders bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur selektiven Inhibierung der Wechselwirkung von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin mit MAdCAM-1 verwendet, wobei für diesen Zweck besonders bevorzugt solche Verbindungen eingesetzt werden, die bezüglich der Wechselwirkung zwischen  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und MAdCAM-1 eine mindestens um den Faktor 2 höhere Hemmwirkung als bezüglich der Wechselwirkung zwischen  $\alpha_4\beta_1$ -Integrin und VCAM-1 haben.

[0019] Noch ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Inhibierung von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin, wobei man eine erfindungsgemäße Pyranosid in einer wirksamen Dosis in ein  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin enthaltendes biologisches System, beispielsweise eine Zelle oder einen Organismus einbringt. Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst auch die Verabreichung des Wirkstoffs an ein bedürftiges Subjekt, insbesondere einen menschlichen Patienten.

[0020] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können in beliebiger Form vorliegen, beispielsweise als Tabletten, als beschichtete Tabletten oder in Form von Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nichtwässrigen Lösungsmitteln. Die Verbindungen werden vorzugsweise oral oder parenteral in einer flüssigen oder festen Form verabreicht. Bei Verabreichung in flüssiger Form wird Wasser vorzugsweise als Trägermedium verwendet, das gegebenenfalls Stabilisatoren, Löslichkeitsvermittler und/oder Puffer enthält, die üblicherweise für Injektionslösungen verwendet werden. Solche Zusatzstoffe sind beispielsweise Tartrat- oder Boratpuffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexierungsmittel wie etwa EDTA, Polymere wie etwa flüssiges Polyethylenglycol, etc.

[0021] Bei Verabreichung in fester Form können feste Trägersubstanzen wie etwa Stärke, Lactose, Mannitol, Methylcellulose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, hochmolekulare Fettsäuren wie etwa Stearinsäure, Gelatine, Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische oder pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere wie etwa Polyethylenglykole eingesetzt werden. Weiterhin können die Formulierungen zur oralen Applikation, sofern gewünscht, auch Aroma- und Süßstoffe enthalten.

[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Komplexen vorliegen, z.B. mit Cyclodextrinen wie etwa  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ -Cyclodextrin.

[0023] Für therapeutische Anwendungen hängt die verabreichte Dosis vom Alter, Gesundheitszustand und Gewicht des Patienten, von der Art und der Schwere der Erkrankung, von der Art der Behandlung, von der Häufigkeit der Verabreichung und der Art der gewünschten Wirkung ab. Die tägliche Dosis der aktiven Verbindung ist üblicherweise 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0,1 bis 40 und vorzugsweise 0,5 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Dosen ausreichend, um die gewünschten Wirkungen zu erzielen.

[0024] Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Inhibierung von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrinen, wobei man eine wie oben beschriebene Verbindung insbesondere in wirksamer Dosis in ein  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin enthaltendes biologisches System, beispielsweise eine Zelle oder Organismus einbringt. Das Verfahren kann sowohl in vivo als auch in vitro durchgeführt werden.

[0025] Weiterhin soll die Erfindung durch die im nachfolgenden beschriebenen Figuren und Beispiele erläutert werden.

[0026] Fig. 1 zeigt schematisch den Aufbau der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0027] Fig. 2 zeigt IC<sub>50</sub>-Kurven, gemessen für

A) eine Referenzverbindung ( $\alpha_4\beta_7$ -Antagonist) gegenüber der  $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-1-Wechselwirkung (H.N. Shroff, C.F. Schesender, A.D. Baxter, F. Brookfield, L.J. Payne, N.A. Cochran, D.L. Gallant, M.J. Briskin, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1601)

B) einer Referenzsubstanz ( $\alpha_4\beta_1$ -Antagonist) gegenüber der  $\alpha_4\beta_1$ /VCAM-Wechselwirkung (J.H. Wang, R.B. Pepinsky, T. Stehle, J.H. Liu, M. Karpusas, B. Browning, L. Osborn, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, 5714) und

C) der erfindungsgemäßen Verbindung 20- $\beta$  auf Zuckerbasis gegenüber der  $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-Wechselwirkung.

[0028] Fig. 3 zeigt das NOESY-Spektrum, aufgenommen für 20- $\beta$  in CD<sub>3</sub>CN bei 275 K. Langkettige Konntivitäten umfassend die aromatischen Protonen von Phe sind markiert.

[0029] Fig. 4 zeigt die Überlagerung von repräsentativen Strukturen für 20- $\beta$  für jeden der fünf durch molekulares Modellieren bestimmten Cluster.

[0030] Fig. 5 zeigt als Schema 1 die Herstellung erfindungsgemäßer Mannosederivate; in Schema 1 bedeuten: a) BnBr, KOH in DMSO, 75–85%; b) iBuBr oder iPrI, KOH in DMSO, 90–95%; c) 90% TFA in DCM, 80% d) MeI, KOH in DMSO, 70% e) Br<sub>2</sub> in DCM bei 0°C f) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DCM bei 0°C, 75%,  $\alpha/\beta$  1:5 g) NIS, AgOTf in DCM bei 0°C, 80%,  $\alpha/\beta$  6:1 h) H<sub>2</sub>, Pd/C in MeOH, 98% i) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OBn, KOH in DMSO, 95% l) HCl in H<sub>2</sub>O/THF m) NaClO<sub>2</sub>, 2-Methyl-2-buten in tert-BuON n) H<sub>2</sub>, Pd/C in MeOH, 98%.

[0031] Fig. 6 zeigt als Schema 2 die Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen, in denen R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> einen Ring bilden, an dem wiederum R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> sowie R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> ein weiteres zyklisches System ausbilden. In Schema 2 bedeuten: a) TBDPSCI, Imidazol in DMF, 85% b) BnBr, KOH in DMSO, 95% c) TBAF in THF, 96% d) iBuBr, KOH in DMSO, 95% e) Br<sub>2</sub> in DCM bei 0°C f) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DCM/THF bei 0°C, 90%,  $\alpha/\beta$  1:1 g) TBDPSCI, Imidazol in DMF, 85% h) H<sub>2</sub>, Pd/C in MeOH, 98% i) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OBn, KOH in DMSO, 95% l) TBAF in THF, 96% m) PySO<sub>3</sub>, TEA in DCM/DMSO 3:1 n) NaClO<sub>2</sub>, 2-Methyl-2-buten in tert-BuOH o) H<sub>2</sub>, Pd/C in MeOH, 98%.

[0032] Fig. 7 zeigt als Schema 3 Herstellungsmöglichkeiten für besonders bevorzugte Verbindungen, in denen die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> ein zyklisches System bilden. In Schema 3 bedeuten: a) PySO<sub>3</sub>, TEA in DCM/DMSO 3:1 b) Toluol,  $\Delta$  c) KN[Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> in Toluol bei 0°C, 70% für 24 E/Z > 1:10 d) TosNHNH<sub>2</sub>, NaOAc in DME bei 80°C, 60–65% e) H<sub>2</sub>, Pd/C, TEA in MeOH, 80% f) 90% TFA in DCM, 80% g) MeI, KOH in DMSO, 90% h) NBS, HCl in ACN/H<sub>2</sub>O, 90–95% i) SOCl<sub>2</sub> l) HOCH<sub>2</sub>OOOMe, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DCM bei 0°C, 75%,  $\alpha/\beta$  1:5 m) NIS, AgOTf in DCM bei 0°C, 80%,  $\alpha/\beta$  6:1 n) NaOH in MeOH/H<sub>2</sub>O, 99%.

## BEISPIELE

### Beispiel 1

[0033] Gemäß den in den Fig. 5 bis 7 dargestellten Schemata 1 bis 3 wurden verschiedene Verbindungen auf Mannosebasis hergestellt. Die Inhibition von 38- $\beta$ , ( $\alpha_4\beta_7^-$ ,  $\alpha_4\beta_7^+$ ) Zelladhäsion an MAdCAM-1 in Gegenwart von 1 mg/ml der Verbindungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Wirkungen von Peptidomimetika auf Mannosebasis auf die Bindung von 38-, $\beta$ 7-Lymphomzellen und Jurkat-Zellen an immobilisiertes VCAM-1 bzw. MAdCAM-1

		38- $\beta$ 7 ( $\alpha$ 4 $\beta$ 7) MAdCAM-1 Adhesion [%] <sup>a</sup>	Jurkat ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1) VCAM-1 Adhesion [%]
Ref. <sup>b</sup> $\alpha$ 4 $\beta$ 7		10	10
Ref. <sup>c</sup> $\alpha$ 4 $\beta$ 1		n.d.	52
11- $\beta$ <sup>d</sup>		100	60
$\alpha$		100	100
12- $\beta$		100	100
$\alpha$		100	98
19- $\beta$		80	82
$\alpha$		76	81
20- $\beta$		15	77
$\alpha$		90	89
21- $\beta$		76	100
$\alpha$		100	100
22- $\beta$		100	86
$\alpha$		100	100
23- $\beta$		100	86
$\alpha$		100	92
32- $\beta$		100	100
$\alpha$		100	97
33- $\beta$		100	100
$\alpha$		100	100

<sup>a</sup>H.N. Shroff, C.F. Schesender, A.D. Baxter, F. Brookfield, L.J. Payne, N.A. Cochran, D.L. Gallant, M.J. Briskin, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1601.

<sup>b</sup>J.H. Wang, R.B. Pepinsky, T. Stehle, J.H. Liu, M. Kaprusas, B. Browning, L. Osborn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 5714

<sup>c</sup>C. Papageorgiou, R. Haltiner, C. Bruns, T.J. Petcher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2, 135

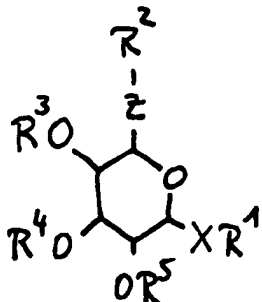
[0034] Zusätzlich zur biologischen Aktivität ist Selektivität ein wichtiges Merkmal bei der Entwicklung von Arzneimitteln. Um die Selektivität, d.h. die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen spezifische Wechselwirkungen von Integrinen mit entsprechenden Liganden zu inhibieren, zu bestätigen wurde die Bindung des

strukturell verwandten Integrins  $\alpha_4\beta_1$  an VCAM-1 untersucht. Die durch  $\alpha_4\beta_1$ -Integrin-vermittelte Adhäsion wurde unter Verwendung von Jurkat-( $\alpha_4\beta_7^+$ ,  $\alpha_4\beta_7^-$ )-Lymphomzellen untersucht. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt.

[0035] Die erfindungsgemäße Figur 20-β zeigte eine Inhibitionswirkung gegenüber der Wechselwirkung  $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM mit einem  $IC_{50}$  von 420  $\mu$ M (siehe Figur 2).

### Patentansprüche

1. Selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten mit der Formel (I)

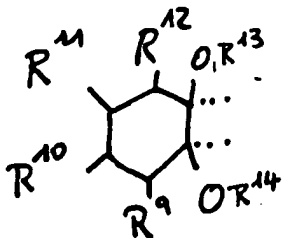


worin X O oder CHR<sup>15</sup> bedeutet, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>15</sup> jeweils unabhängig einen organischen Rest mit 1 bis 30 C-Atomen darstellen, welcher gegebenenfalls Heteroatome, insbesondere ausgewählt aus O, S oder/und N, enthalten kann oder/und substituiert sein kann, insbesondere mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, COOH, COOR<sup>6</sup> oder/und CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, worin R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig N oder einen organischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeuten und Z eine Verknüpfungsgruppe mit einer Kettenlänge von zwei Atomen, insbesondere ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH- oder -CH<sub>2</sub>-S- darstellt.

2. Selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in der  $\beta$ -anomeren Konformation vorliegen.

3. Selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen ein Ringsystem bilden.

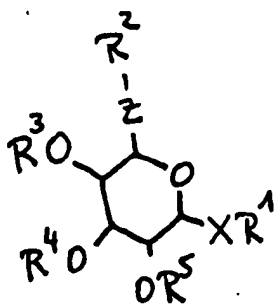
4. Selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten nach Anspruch 3, worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen ein Ringsystem der Formel (II)



bilden, worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> jeweils unabhängig Wasserstoff oder einen organischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, wobei zwei oder mehr von R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> wiederum Ringsysteme bilden können und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> insbesondere ausgewählt sind aus H, CH<sub>3</sub> und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

5. Selektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> für CH<sub>2</sub>OOH, R<sup>2</sup> für CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und/oder R<sup>5</sup> für CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH steht.

6. Verbindungen der Formel (I)



worin X O oder CHR<sup>15</sup> darstellt, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>15</sup> jeweils unabhängig einen organischen Rest mit 1 bis 30 C-Atomen darstellen, welcher gegebenenfalls Heteroatome, insbesondere ausgewählt aus O, S oder/und N, enthalten kann oder/und substituiert sein kann, insbesondere mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH, COOH, COOR<sup>8</sup> oder/und CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, worin R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig H oder einen organischen Rest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeuten und Z eine Verknüpfungsgruppe mit einer Kettenlänge von zwei Atomen darstellt, insbesondere ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH- oder -CH<sub>2</sub>-S- darstellt.

7. Die Verbindung Carboxymethyl-2-O-benzyl-3,4-O-[1',2'-dimethoxycyclo-hexan-1',2'-diyl]-6-O-isobutyl-β-D-mannopyranosid.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert als α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin-Antagonist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen selektiven α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eine Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Träger-, Hilfs- oder/und Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung eines selektiven α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einer Verbindung nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin-Inhibitors.

11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Inhibitors, der für die Wechselwirkung zwischen α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrinen und MAdCAM-1 selektiv ist.

12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11 zur Inhibierung von α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin-vermittelten Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Wechselwirkungen.

13. Verwendung eines selektiven α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einer Verbindung nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prävention oder/und Therapie von Erkrankungen, die mit α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrinen assoziiert sind.

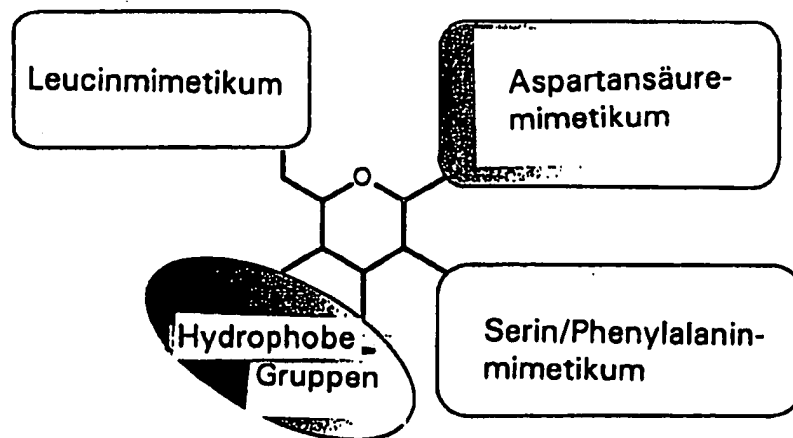
14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prävention oder/und Therapie von Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn und Cullitis ulcerosa oder Autoimmunerkrankungen, insbesondere Asthma, Diabetes oder rheumatoider Arthritis.

15. Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose, Prävention oder/und Therapie von Tumoren, insbesondere metastatisches Melanom, Non-Hodgkin Lymphom, lymphoblastisches T-Zell Lymphom oder MALT-Lymphom.

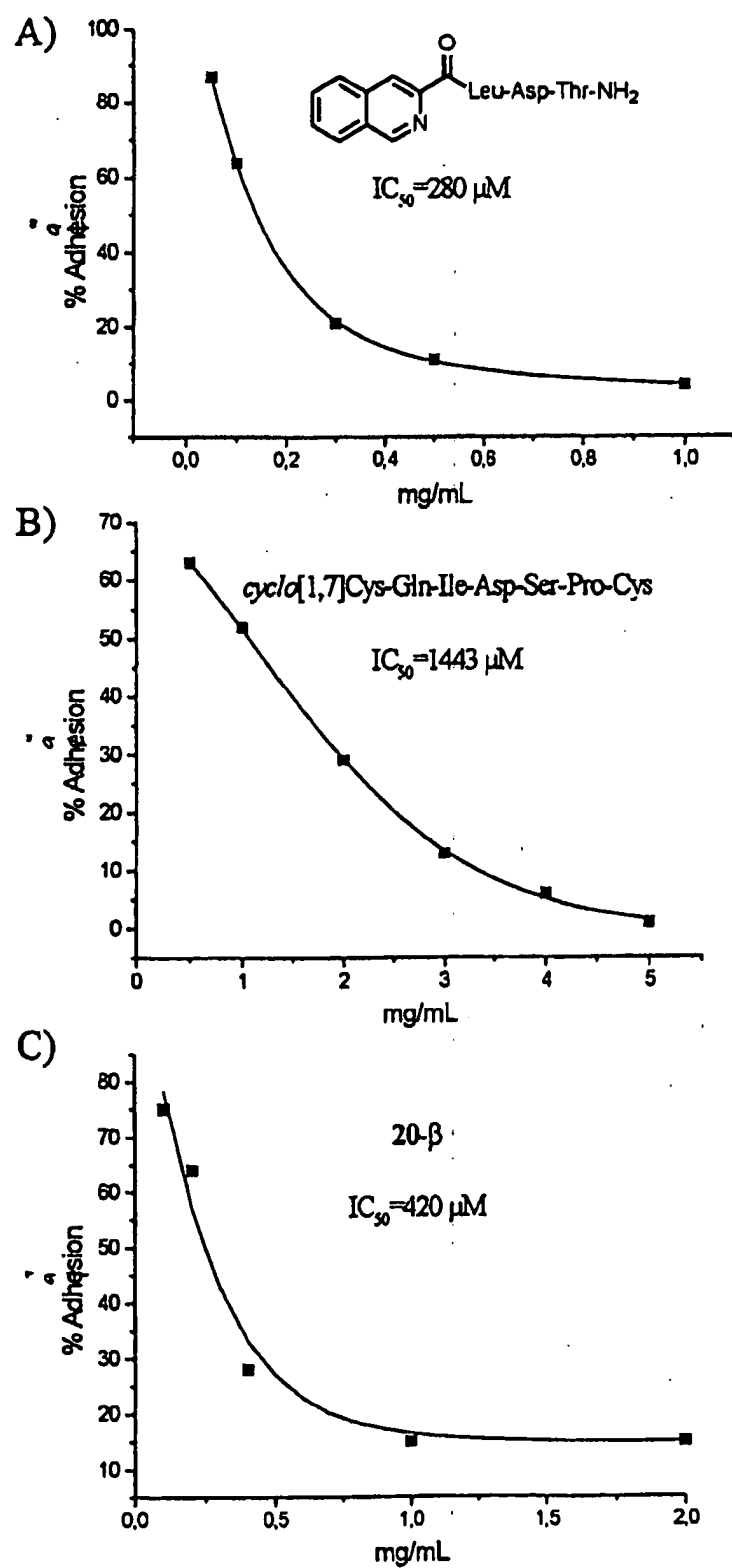
16. Verfahren zur Inhibierung von α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrinen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung mit der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 in ein α<sub>4</sub>β<sub>7</sub>-Integrin enthaltendes biologisches System einbringt.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

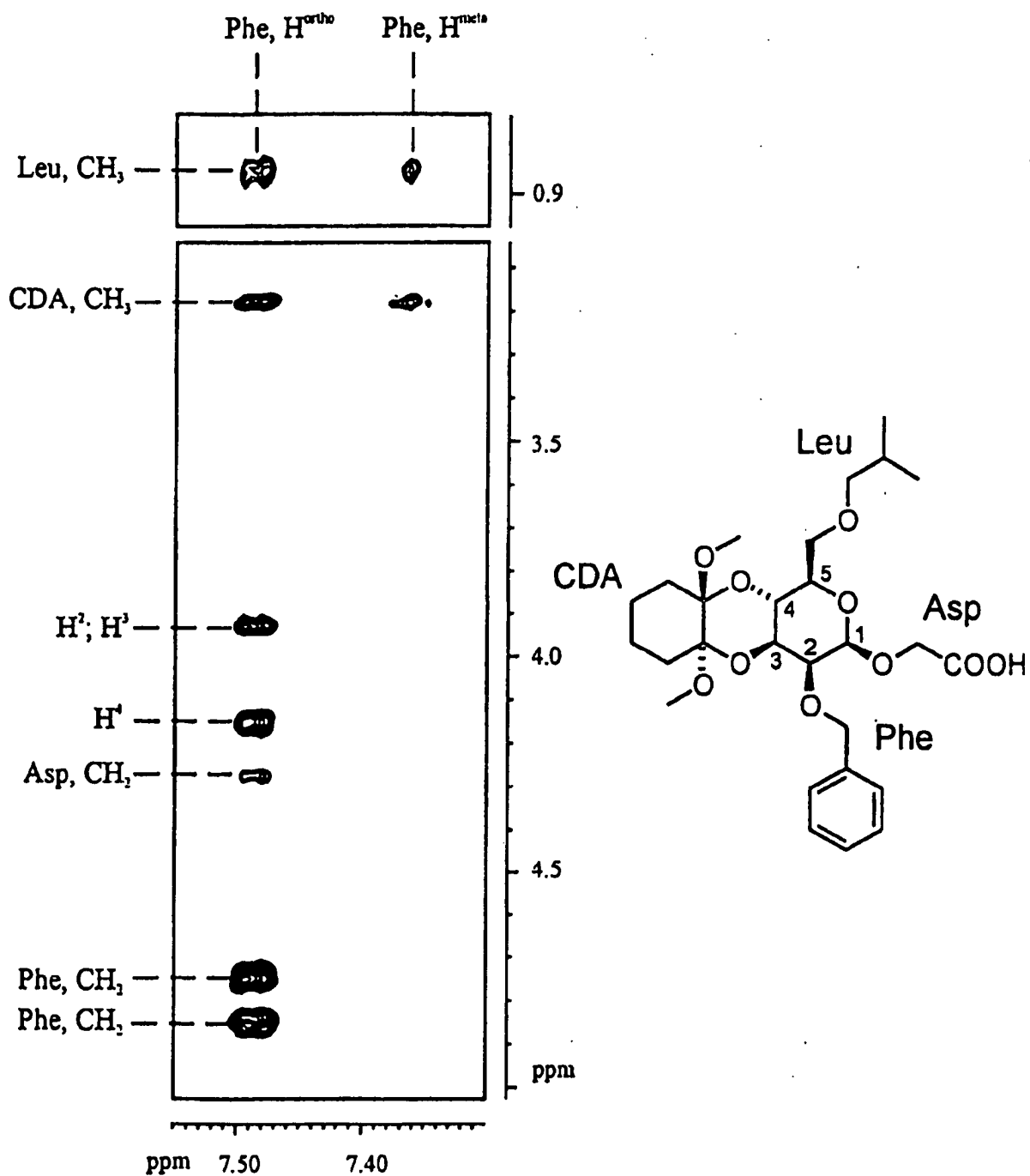
Figur 1



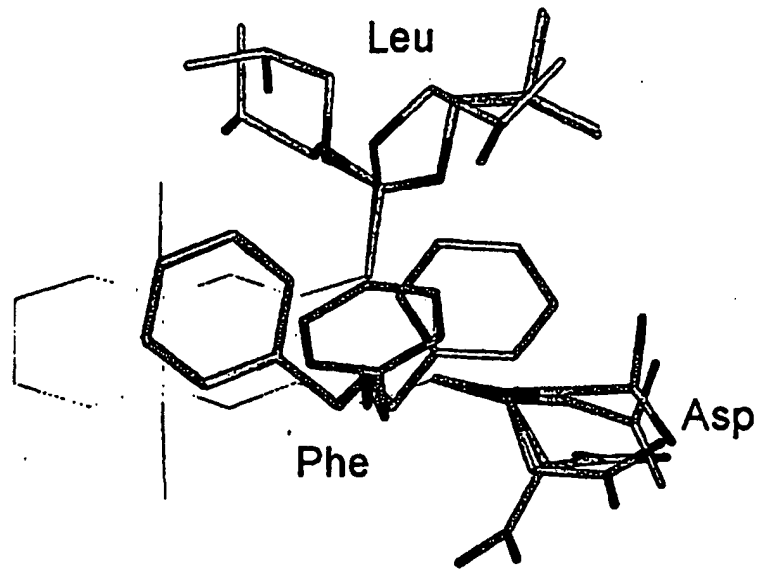
Figur 2



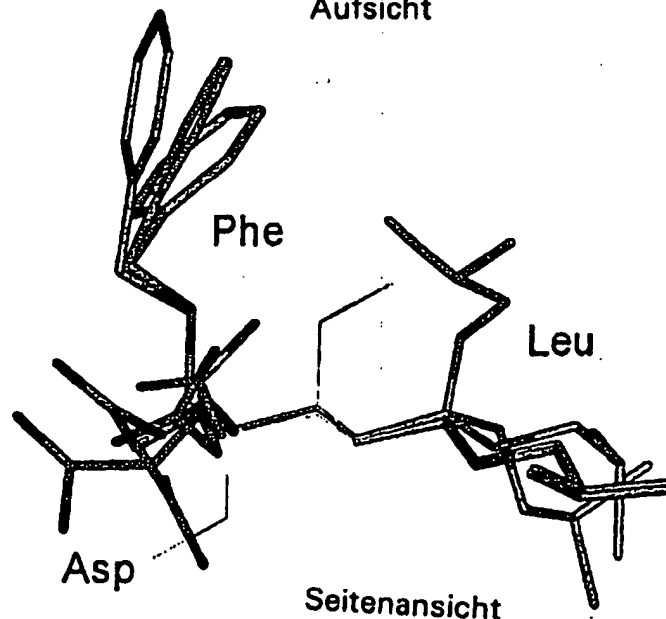
Figur 3



Figur 4



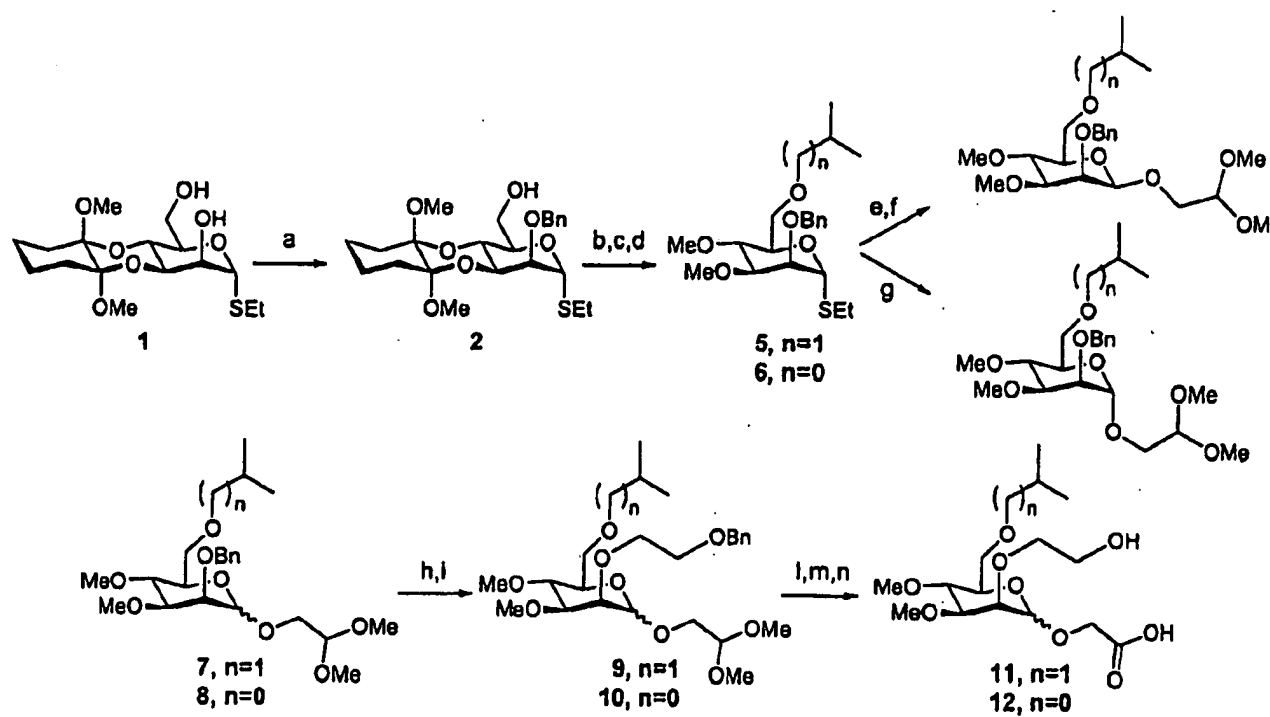
Aufsicht



Seitenansicht

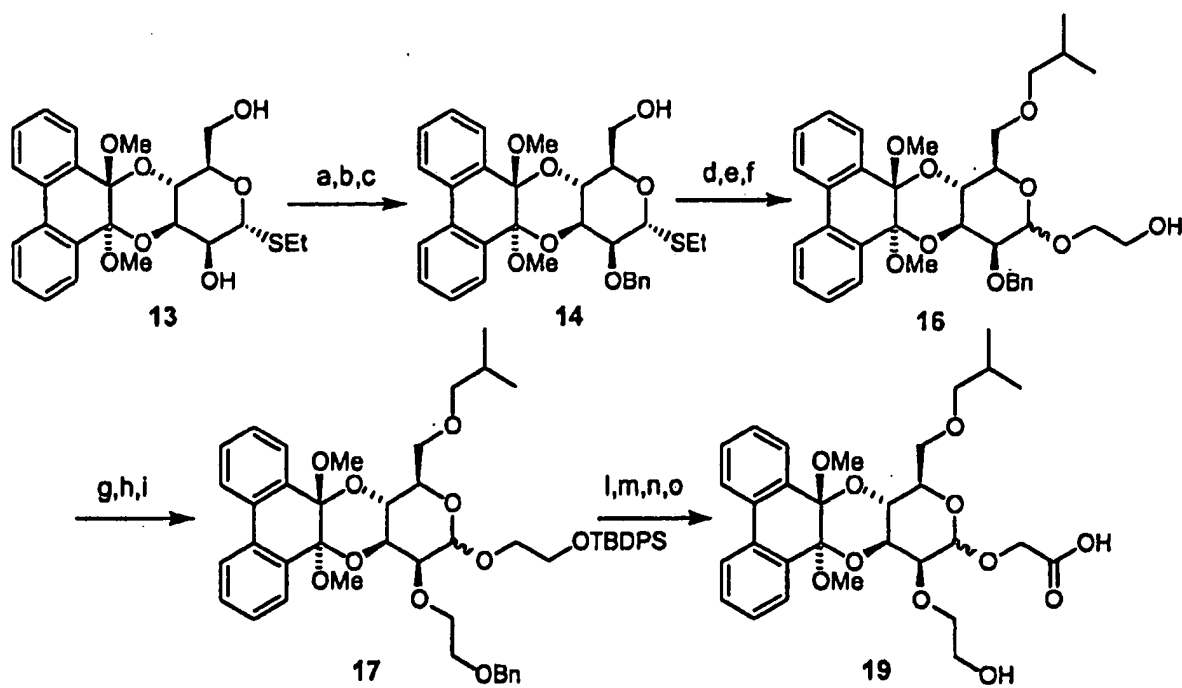
Figur 5

Schema 1



Figur 6

Schema 2



Figur 7

Schema 3

